

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 108

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
DÉRIVÉS HALOGÉNÉS DE L'ANTIPYRINE
ET PLUS SPÉCIALEMENT
DE LA
MONOCHLORANTIPYRINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 4 Juillet 1925

PAR

LI Shu-Hwan

*Pharmacien Aide-Major de Première Classe
de la République Chinoise*

né à CANTON (Chine) le 10 octobre 1896



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES DÉRIVÉS HALOGÉNÉS DE L'ANTIPYRINE
ET PLUS SPÉCIALEMENT
DE LA MONOCHLORANTIPYRINE**

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 108

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
DÉRIVÉS HALOGÉNÉS DE L'ANTIPYRINE
ET PLUS SPÉCIALEMENT
DE LA
MONOCHLORANTIPYRINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

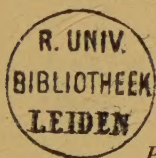
Le 4 Juillet 1925

PAR

LI Shu-Hwan

*Pharmacien Aide-Major de Première Classe
de la République Chinoise*

né à CANTON (Chine) le 10 octobre 1896



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

Téléphone 63-56

1925

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique	COLLET.
Chirurgie opératoire.....	X.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, Hydologie et Climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie	COURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Orthopédie	MM. LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	COTTE.	CORDIER (V.).	MAZEL.
THEVENOT (Léon)	DUROUX.	ROUBIER.	SANTY.
GARIN.	TRILLAT.	FAVRE.	DUNET.
SAVY.	SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (André).
FROMENT.	FLORENCE (G.).	RHENTER.	CHALIER (Joseph).
THEVENOT (Lucien).	ROCHAIX.	LEULIER.	NOEL.
PIERY.			CORDIER (Pierre).

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BARRAL, président ; BRETIN, assesseur ;
FLORENCE et LEULIER, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE AÎNÉ
Etudiant de l'Ecole Technique Supérieure, Canton

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR AÎNÉE

A MON PÈRE
Ancien Sous-Préfet du District d'An-Chi

A MON ONCLE
*Ancien Professeur du Lycée de Waichow
Vice-Président du Conseil Municipal de Wai-Yang*

A MA TANTE

A MON ONCLE
Ancien Préfet-Général du Département du Su-Fun

A MES FRÈRES ET A MA SŒUR

A MES CHERS MAÎTRES
MONSIEUR WONG MOO-TCHUNG

Ex-Principal de l'Ecole Militaire de Kwong-Tung
Chef du 6^e Bureau du Ministère de l'État-Major
Professeur de l'Ecole Supérieure de Guerre, Pékin
Lieutenant-Général

ET

MONSIEUR LAM YAM-TAI

Ex-Principal de l'Ecole Militaire de Kwong-Tung
Chef de Cabinet du Ministère de la Guerre
Général-Major

A LA MÉMOIRE DE MON CHER MAÎTRE
MONSIEUR HOO TCHIN-YAI

*Professeur de Chimie organique et de Biologie
de l'Ecole de Médecine Militaire, Pékin
Pharmacien principal de 1^{re} classe*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR TCHUEN SHOU-TCHING

*Ex-Doyen de l'Ecole de Médecine Militaire, Pékin
Médecin Inspecteur
Lieutenant-Général*

A MES MAÎTRES

MM. LES PROFESSEURS DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE L'ECOLE DE MÉDECINE MILITAIRE, PÉKIN

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BARRAL

*Professeur de Chimie minérale à la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRETIN

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. FLORENCE

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. LEULIER

*Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Lyon*

Pharmacien-Major de première classe

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse. Nous le remercions de sa bienveillance à notre égard et des nombreux conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer pendant la rédaction de ce travail.

MEIS ET AMICIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES DÉRIVÉS HALOGÉNÉS DE L'ANTIPYRINE ET PLUS SPÉCIALEMENT DE LA MONOCHLORANTIPYRINE

INTRODUCTION

C'est en 1883 (1) que Knorr a découvert l'antipyrine en faisant réagir l'iodure de méthyle sur le produit de condensation de la phénylhydrazine et de l'éther acétylacétique.

C'est en 1884 que Guthman reconnut ses propriétés antipyrétiques et analgésiques très marquées, et elle fut introduite en thérapeutique sous le nom d'antipyrine.

Sa consommation a atteint des proportions considérables. Grumbert signale cependant que dans les dix dernières années l'utilisation de l'antipyrine est en décroissance continue, passant de 250 kilos à 140 kilos dans les hôpitaux parisiens.

(1) Berthelot et Jungfleisch. — Chimie organique.

(2) Grumbert. — La Thérapeutique jugée par les chiffres *Journal Ph. Ch.*, page 377, série VII, T. XIX, 1919.

Le pyramidon reste à un niveau constant alors que l'aspirine monte de 110 kilos à 515 kilos.

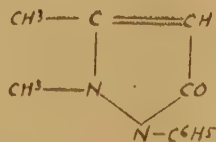
L'antipyrine a porté des noms très variés : Diméthoxyquinizine — Analgésine — Anodyne — Méta-zine — Parodyne — Phénazone — Phénylone — Pyrazoline — Phényldiméthylpynazolone — et Phényldiméthysopyrazolone.

J'ai dit plus haut que l'antipyrine se préparait par action de l'iodeure de méthyle sur le produit de condensation de la phénylhydrazine et de l'éther acétylacétique.

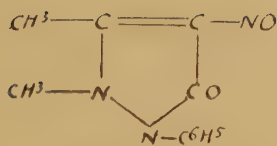
Elle peut encore s'obtenir par action de l'acétone dicarbonate d'éthyle sur la phénylhydrazine par un processus plus compliqué.

En chauffant au bain d'huile à + 140 un mélange en proportions moléculaires d'éther acétylacétique et de méthylphénylhydrazine, on arrive directement à l'antipyrine sans qu'il soit besoin de recourir à une méthylation ultérieure comme cela se passe dans le premier cas.

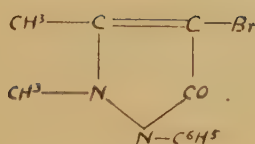
Si on admet pour formule de l'antipyrine le schéma suivant:



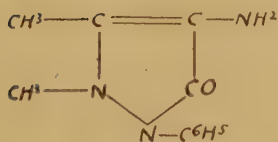
on peut représenter ses différents dérivés par les formules ci-après:



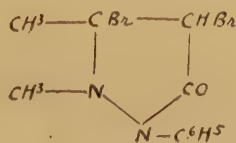
Nitrosoantipyrine



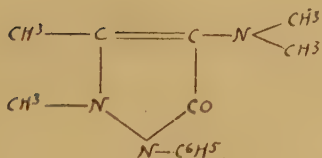
Bromoantipyrine



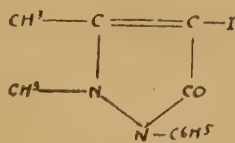
Aminoantipyrine



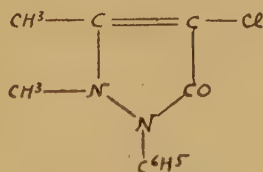
Bibromoantipyrine



Pyramidon

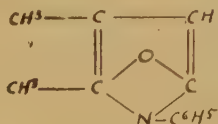


Iodoantipyrine

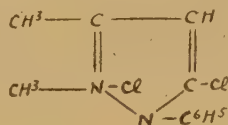


Choloantipyrine

Nous verrons notamment à propos de l'iodoantipyrine que ces formules ne donnent pas entière satisfaction. Et nous pouvons déjà donner l'opinion de Michaëlis et Posternack qui adoptent pour formule de l'antipyrine le schéma suivant : :



Cette formule rendrait mieux compte de la réaction de l'oxychlorure de phosphore sur l'antipyrine où Michaëlis a obtenu en effet le corps suivant :



qui est un chlorométhylate du 1 phényl, 3 méthyl, 5 chloropyrazol.

Mais cette nouvelle formule n'est pas entièrement satisfaisante comme nous l'indiquerons à propos de l'iodoantipyrine de Bougault.

Caractères de l'antipyrine

Poudre blanche, cristalline, inodore, saveur légèrement amère.

Fusion = 113°/114°

Solubledans :

- 1 partie d'eau ;
- 2 — d'alcool absolu ;
- 50 — d'éther éthylique ;
- 1 — de chloroforme.

Facilement soluble dans la benzine.

La solution aqueuse prend, par l'action des azotites en solution acide, une coloration vert émeraude ;

Avec le perchlorure de fer, une coloration rouge très caractéristique ;

Avec l'acide pierique, il se forme un précipité jaune amorphe d'abord, puis cristallin, présentant au microscope la forme de tables rectangulaires allongées souvent associées en houppes arborescentes ; avec le tanin, un précipité blanc, abondant.

Ce travail sera divisé en trois parties.

Les deux premières seront surtout un résumé des travaux de divers chimistes sur les dérivés bromés et iodé de l'antipyrine.

Dans la troisième, poursuivant l'étude de la chlorantipyrine publiée par A. Leulier, j'étudierai l'action des hypochlorites, de l'eau de chlore et du chlore gazeux sur l'antipyrine.

CHAPITRE PREMIER

Dérivés bromés de l'antipyrine

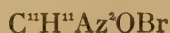
Knorr obtint deux dérivés bromés de l'antipyrine :
la monobromoantipyrine
la bibromantipyrine.

Monobromoantipyrine. — Knorr obtint ce composé en faisant agir l'eau de brome sur une solution aqueuse d'antipyrine; le précipité formé, traité par l'eau bouillante, l'abandonne à la cristallisation de belles aiguilles blanches, soyeuses, fusibles à 117°, solubles dans l'alcool, le chloroforme, le toluène, peu solubles dans l'eau et l'éther.

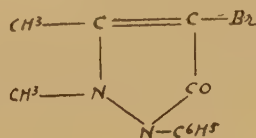
La monobromoantipyrine fournit à l'analyse les résultats suivants :

Brome	30	p. 100
Azote	10,5	p. 100

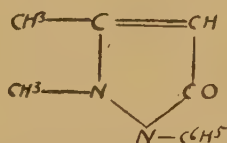
qui conduisent à la formule suivante :



que Knorr développe ainsi :



en admettant que l'antipyrine elle-même a pour formule développée :



La bibromoantipyrine s'obtient en faisant réagir non plus l'eau bromée, mais une solution chloroformique du métalloïde sur l'antipyrine dissoute elle aussi dans le même solvant.

On obtient tantôt une huile lourde jaune pâle, transparente, tantôt des aiguilles jaunes.

A l'analyse, le pourcentage de chlore trouvé était du 47,2 % et le calcul exige 46 pour $C^{11}H^{10}ON^2Br^2$.

PROPRIÉTÉS

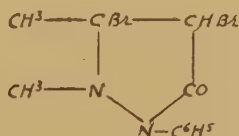
La bibromoantipyrine de Knorr se présente en aiguilles jaunes fusibles à 150° solubles dans l'alcool et le chloroforme insolubles dans l'éther et la ligroïne.

Par ébullition avec l'eau, elle est dissociée avec mise en liberté d'un atome de brome et il reste de la monobromoantipyrine tandis que l'eau contient également un atome d'acide bromhydrique.

Les lessives alcalines lui enlèvent également un atome de brome et le transforment en monobromoantipyrine.

La réduction de ce composé par l'hydrogène naissant préparé par action du protochlorure d'étain sur l'acide chlorhydrique donnerait des dérivés pyrazoliques.

D'après Knorr, la bibromoantipyrine aurait pour formule de constitution la suivante :



Tous ces détails sont empruntés à la thèse de Emile Goyon (*Lyon 1902.*) *Thèse pour le doctorat en pharmacie*).

Cet auteur, en utilisant l'action du brome en présence d'acide bromhydrique, obtient :

1° La monobromoantipyrine — $\text{C}^{11}\text{H}^{11}\text{N}^2\text{OBr}$ (F=117);

2° $(\text{C}^{11}\text{H}^{11}\text{BrO})\text{Br}$ tribromoantipyrine tétrabromée;

3° l'isodibromoantipyrine $\text{C}^{11}\text{H}^{12}\text{N}^2\text{OBr}^2$ }

Ce corps, qui possède la composition du dérivé dibromé de Knorr, en diffère par ses propriétés.

Par exemple, il faudrait à + 175° alors que le dérivé de Knorr fond à + 150°.

4° le bromhydrate d'antipyrine ($F = + 132^\circ$).

Ce composé est dérivé des deux précédents traités par l'acétone.

Il répond à la formule : $C^{10}H^{11}N^2O^2HBr$. Ce serait un sel d'antipyrine.

5° la monobromoantipyrine monobromée ($C^{10}H^{11}BrN^2O$) 2 Br.

Il est très vraisemblable que l'auteur a eu entre les mains des produits d'addition plus ou moins complexes.

D'autre part, il ne donne pas de raisons bien précises pour les distinguer les unes des autres.

A. Leulier, en utilisant l'eau oxygénée et l'acide bromhydrique, est parvenu à obtenir avec de bons rendements, les deux dérivés bromés classiques de l'antipyrine.

Voici les résultats obtenus par cet auteur :

1° *Dérivé monobromé ou monobromo-antipyrine*

Cinq grammes d'antipyrine ont été soumis, dans un premier essai, à l'action de 10 gr. d'acide bromhydrique et de 30 gr. d'eau oxygénée.

Dans une deuxième expérience, la proportion

(1) Thèse. — Lyon 1923.

d'eau oxygénée a été portée à 40 cc., les poids de l'antipyrine et de l'acide étant les mêmes.

Les deux mélanges sont restés incolores et aucun dégagement de Br. ne s'est manifesté.

Après un ou deux jours, est apparu au fond du vase un liquide huileux, qui est devenu cristallin. Les cristaux, d'abord transparents, se sont opacifiés peu à peu et ont pris une couleur blanche.

Recueillis, lavés et séchés, ils fondent à 115°-116° (bloc de Maquenne, fusion brusque).

Le rendement a été de 5 gr. dans chaque expérience, soit 70 % du rendement théorique.

Le brome a été dosé par la méthode de Carius : on a obtenu les chiffres suivants :

Matière	0,3725
Ag Br	0,253
Br %	28,90

Br. calculé pour $C^{11}H^{11}BrN^2O=29,95$.

Cette méthode a donc fourni, de premier jet, avec un bon rendement, le dérivé monobromé de l'antipyrine pur. En utilisant les quantités ci-après, l'auteur a obtenu le même dérivé cristallisé en belles aiguilles blanches, sans avoir aperçu l'apparition du liquide huileux observé dans les deux premiers essais :

Antipyrine	20 gr.
HBr	12 cc.
H ² O ²	60 cc.

Après 24 heures de contact, il a été ajouté 20 cc. d'eau oxygénée, et le lendemain, le précipité a été

recueilli après lavage et dessication, il fondait à + 115°.

2° *Dérivé bibromé ou bromure d'antipyrine*

Dix grammes d'antipyrine sont dissous dans 70 cc. d'eau oxygénée. On ajoute alors 20 cc. de HBr.

Le mélange jaunit, la température s'élève d'une dizaine de degrés et le lendemain on peut recueillir un abondant précipité cristallin jaune d'or

Après lavage à l'eau et dessication à l'air libre sur des doubles de papier-filtre, ce composé possède encore une légère odeur bromée. Par chauffage progressif, il se décompose vers 100°, sans fondre nettement.

Chauffé avec de l'eau, il s'y dissout à l'ébullition : l'eau abandonne par refroidissement des aiguilles blanches fusibles à 115°-116°.

Il a donc été préparé le bromure d'antipyrine dissociable en HBr et antipyrine monobromée. Le dosage du brome confirme cette affirmation.

Voici les chiffres trouvés (procédé Liébig et volumétrie) :

Matière	0,289
NO ³ Ag N/10 absorbé	16 cc.
Br correspondant	0,1296
Br trouvé %	44,84
Br calculé pour C ¹¹ H ¹⁰ N ² OBr ² =46.	

Il semble donc bien établi que l'antipyrine, dans certaines circonstances, donne deux dérivés bromés,

dont les teneurs en brome seraient correspondantes à celles d'un dérivé monobromé et d'un dérivé dibromé.

Les produits plus riches en halogènes obtenus par Goyon apparaissent comme des dérivés d'addition plus ou moins instables.

CHAPITRE II

Dérivés iodés de l'antipyrine

C'est Dittmar (1) qui le premier a obtenu l'iodo-antipyrine par action du chlorure d'iode en solution dans l'acide chlorhydrique. Il a obtenu des cristaux incolores et brillants fondant à $+ 160^{\circ}$ et se dissolvant peu dans l'eau froide.

J. Bougault (2) a provoqué sa formation par trois voies différentes :

1° Par action d'une solution alcoolique d'iode sur une solution alcoolique d'antipyrine, en présence du bichlorure de mercure.

La réaction est quantitative et a été adaptée au dosage de l'antipyrine. Il se forme de la monoiodo-

(1) *Bers. d. d. Chem. Gesell.*, XVIII, page 1112, 1885.

(2) *Journal Ph. Ch.* 1898, série VI, T. VII, page 161.

— — 1900, série VI, T. XI, pages 97-100 et 166.

antipyrine et de plus des combinaisons de ce corps avec les sels mercuriques entre autres : $(C^mH^{m+1}N^2O)$, $HgCl^2$, Hgl^2 , $2HCl$.

Voici comment il convient d'opérer pour appliquer cette réaction au dosage de l'antipyrine :

Dans un vase à précipiter, contenant 40 cm³ d'alcool à 90°, dissoudre 0 gr. 20 d'antipyrine et 0 gr. 50 de bichlorure de mercure. Dans cette solution, verser goutte à goutte, à l'aide d'une burette graduée, une solution d'iode dans l'alcool à 95°, contenant 1 gr. 351 d'iode sous le volume total de 10 cm³, jusqu'à apparition d'une faible coloration jaune persistante indiquant la présence d'un excès d'iode.

A 1 gr. d'antipyrine correspond une absorption de 1 gr. 351 d'iode.

2° Le même auteur, en dissolvant de l'antipyrine dans l'eau, et en faisant réagir une solution iodoiodurée convenable, a pu obtenir un dépôt d'iodoantipyrine dont le poids était très voisin du chiffre théorique (10 gr. antipyrine ont donné 16 gr. 30, au lieu de 16,70).

On retrouve cette technique au Codex de 1908, pour le dosage de l'antipyrine.

Mais, d'après François (3), ce procédé donnerait des résultats inexacts, alors que la première réaction donnerait des chiffres corrects.

Bougault (1) modifie alors le procédé destiné à obtenir régulièrement un poids constant d'iodo-

(3) *Journal Ph. Ch.*, 7^e série, T. XV, 1917, page 97.

(1) *Journal Ph. Ch.* 7^e série, T. XV, 1917, page 337.

antipyrine. Il opère, pour atteindre ce but, en présence de bicarbonate de potassium.

Il s'approche alors du chiffre théorique, et les écarts observés sur un même échantillon d'antipyrine sont à peu près négligeables.

Voici comment on peut obtenir, en présence d'acétate de soude, les excellents rendements signalés plus haut :

On dissout 10 gr. (2) d'antipyrine dans 500 cc. d'eau distillée. On ajoute 30 gr. d'acétate de soude cristallisé et on porte à l'ébullition. On verse peu à peu une dissolution de 13 gr. 21 d'iode dans l'iodure de potassium. L'iode est absorbé rapidement et il se dépose de l'iodo-antipyrine.

L'iodo-antipyrine cristallise dans l'eau chaude en longues aiguilles incolores, brillantes.

Son point de fusion est de + 160°.

Elle est très peu soluble dans l'eau froide, peu soluble dans l'alcool froid, très soluble dans le chloroforme, insoluble dans l'éther.

A la température de 17°, il se dissout 0 gr. 80 de produit, dans 100 cc. d'eau.

Bougault (3) a préparé les combinaisons suivantes de l'iodo-antipyrine avec les sels mercuriques :

1° Un composé en beaux cristaux incolores, fusibles à 168°-169°, insoluble dans l'eau froide et l'éther, peu soluble dans l'eau bouillante, dans l'alcool froid. La formule est $C^{11}H^{11}IN^2OHgCl^2$.

(2) *Journal Ph. Ch.* série VI, T. XI, 1900, page 102.

(3) — — série VI, T. XI, 1900, page 165.

2° Un corps très peu soluble dans l'alcool froid, insoluble dans l'eau froide, décomposable lentement par l'eau bouillante. Il est en cristaux jaune vif et répond à la formule $(C^{11}H^{11}N^2O)^2 (HgI^2)$.

3° Le complexe $(C^{11}H^{11}N^2O)^4, HgCl^2, HgI^2, 2 HCl$, en cristaux blancs, légèrement jaunâtres, fondant à $+ 140^\circ$ en se décomposant. Il se forme, pendant le dosage volumétrique, de l'antipyrine.

4° En présence d'une quantité de sublimé, deux molécules pour quatre d'antipyrine, en solution alcoolique, on obtient, par action de l'iode, des cristaux d'un beau jaune vif, répondant à la formule ci-après $(C^{11}H^{11}N^2O)^2 HgI^2, HCl$.

*
* *

L'iодо-antipyrine, d'après Bougault (1), se comporte comme un dérivé hypoïdeux.

Si, en effet,, on dissout à chaud 0 gr. 20 d'iодо-antipyrine dans 10 cc. d'alcool, et si l'on dilue cette liqueur avec 50 cc. d'eau, on constate, après refroidissement, addition d'un gramme d'iodure de potassium et de 1 cc. d'acide chlorhydrique qu'il se dégage de l'iode.

On trouve au dosage, pour les quantités ci-dessus, 0 gr. 160 d'iode libéré, ce que correspond à l'équation ci-après :



(1) *Journal Ph. Ch.*, série VII, T. XVI, 1919, page 245.

On observe cette réaction avec la bromo-antipyrine, mais rien avec la chloro-antipyrine. Dans le cas du dérivé bromé, la réaction est lente.

Il semblerait donc que l'iodo-antipyrine se conduit comme les amides iodés de Boismenu.

Dans ces corps, l'iode jouit de propriétés spéciales, parce que lié à l'azote.

Il faudrait donc, dans l'iodo-antipyrine, relier l'iode à l'azote ; mais, dit Bourgault, sans négliger naturellement les faits déjà connus.

Malheureusement, ni l'une ni l'autre des formules actuelles ne paraît se prêter facilement à cette combinaison.

CHAPITRE III

Dérivés chlorés de l'antipyrine

On trouve peu de renseignements sur les dérivés chlorés de l'antipyrine. On trouve plutôt des indications très sommaires jusqu'au travail de A. Leulier (1).

Bougault, cependant, dans son étude sur l'iodo-antipyrine, signale incidemment la chloro-antipyrine (2).

Otto Schweissinger (3), traitant l'antipyrine par une solution aqueuse d'hypochlorite calcique, constate qu'il ne se produit pas de coloration, mais qu'une addition de quelques gouttes d'acide chlorhy-

(1) *Journal Ph. Ch.*, page 447, série VII, T. XXIX.

(2) — — page 245, série VII, T. XX

(3) — — XI, 1885, page 31.

(4) — — XII, 1886, page 596.

dique provoque l'apparition d'un précipité blanchâtre.

Gay et Fortuné constatent (4), eux aussi, que le chlorure de chaux dissous dans l'eau est sans action à froid, mais qu'à l'ébullition il se forme un précipité rouge brique, la solution se colorant en jaune. Cette réaction est mentionnée au Codex de 1908. Les mêmes auteurs, en utilisant la solution d'hypochlorite de soude, n'observent aucun phénomène à froid et notent une coloration à chaud.

Bérenger (5) constate que l'eau et la solution d'hypochlorite de soude, agités avec l'antipyrine, perdent leur odeur chlorée. Avec l'eau de chlore, il se produit un précipité blanc, constitué vraisemblablement par un dérivé de substitution.

Michaelis (1) et ses élèves, parmi de nombreux dérivés de l'antipyrine, ont obtenu par action de l'oxychlorure de phosphore, le chlorure d'antipyrine $C^{11}H^{12}N^2Cl^2$, fusible à 137° . Ce corps est le 1 phényl 5 chloropyrazol 2 chlorométhylate ; il redonne de l'antipyrine par action de la potasse.

Avec le même agent de chloruration, ils obtiennent des dérivés chlorés du pyramidon et de l'aminopyrine.

A. Leulier, en se servant de l'eau oxygénée et de l'acide chlorhydrique comme agents de chloruration, a obtenu un corps complexe.

(5) *Journal Ph. Ch.* XVIII, 1903, page 393.

(1) *Pharm. Zeitung*, 1902, page 181.

Voici ce que dit cet auteur :

50 gr. d'antipyrine sont dissous dans 100 cc. d'acide chlorhydrique concentré et 200 cc. d'eau oxygénée.

On laisse réagir, puis on ajoute la solution de peroxyde d'hydrogène, par fractions de 100 à 150 cc., de façon à obtenir un volume total de deux litres.

Deux à trois jours sont nécessaires pour atteindre ce but. Le mélange se colore, dégage une odeur rappelant celle de la phénylhydrazine, et il se forme lentement un précipité cristallin de couleur brune. La réaction s'est poursuivie pendant un mois.

De multiples cristallisations dans l'alcool à 95° bouillant ont permis d'obtenir enfin un corps très nettement cristallisé, peu coloré, très peu soluble dans l'eau, même bouillante, mais soluble dans les solvants organiques. Son point de fusion est de 62°5.

L'analyse a donné les chiffres suivants :

a) Carbone et hydrogène (1) : :

	I	II	III	IV
Matière	0,2204	0,21	0,2602	0,2692
Poids de H ² O ..	0,0766	0,0744	0,0886	0,0944
Poids de CO ² ..	0,408	0,3976	0,4908	0,5074
Hydrogène % ...	3,86	3,93	3,79	3,89
Carbone %	51,09	51,68	51,44	51,40

b) Azote.

	I	II	III
Matière	0,2645	0,1942	0,2686
Volume d'azote	27 cc.	20 cc. 68	32 cc. 02
T	22	21	22
H	752	755	758
Azote %	11,5	12,1	12,05

c) Chlore.

	I	II	III
Matière	0,2044	0,2614	0,3390
Poids du chlore	0,040115	0,049345	0,067805
Chlore %	19,62	18,88	20

La formule qui cadre le mieux avec les résultats obtenus est la suivante :

$C^8H^7O^{1,5}N^{1,5}Cl$, qui devient $C^{16}H^{14}O^3N^3Cl^2$.

Cette formule, en effet, donne :

C = 52,3 %

H = 3,8 %

O = 13 %

N = 11,44 %

Cl = 19,3 %

La molécule de l'antipyrine dans cette réaction de chloruration est totalement modifiée, alors que la solution d'hypochlorite alcaline la chlore sans l'altérer.

Le poids moléculaire calculé par $C^{16}H^{14}O^3N^3Cl^2$ s'élève à 367, vérifié par la cryoscopie dans la benzine.

Les résultats ci-après ont été obtenus :

Point de solidification de la benzine : + 4°25.

Poids de substance dans 100 cc. de benzine : 2 gr.289.

A observé : 4°57 — 4°25 = 0°32.

$$\text{Poids moléculaire : } \frac{50 \times 2,289}{0,32} = 357,65$$

Dans cette partie, je vais étudier maintenant les actions :

I. — De la solution d'hypochlorite de soude en milieu plus ou moins alcalin.

II. — De l'hypochlorite de magnésie en solution aqueuse.

III. — De l'hypochlorite de chaux en dissolution dans l'eau.

IV. — De l'eau de chlore.

V. — Du chlore gazeux.

I

Action de l'hypochlorite de soude
sur l'antipyrine

Dans une étude sur la constitution de l'iodo-antipyrine, Bougault signale incidemment la chloro-antipyrine, comme il a été dit précédemment.

A. Leulier (1) a pu obtenir un dérivé monochloré de l'antipyrine, en la traitant par une solution d'hypochlorite de soude très alcaline au tournesol, solution obtenue en quadruplant les doses de chlorure de chaux et de carbonate de soude prescrites pour la préparation d'un litre de liqueur de Labarraque. Le dérivé chloré se précipite sans qu'il soit nécessaire d'acidifier la liqueur.

En traitant 20 grammes d'antipyrine par 500 cc. d'une solution d'hypochlorite préparée comme il est dit plus haut et titrant 20 gr. de chlore actif par litre, on a recueilli 6 grammes d'un corps cristallisé, coloré en jaune, l'eau mère étant fortement colorée en rouge. Dans cette expérience il avait un grand excès de chlore ; dans la suivante, la proportion a été calculée de façon à être en très léger excès.

(1) *Journal Pharm. et Chim.*, 16 mai 1924.

20 grammes d'antipyrine ont été dissous dans 210 cc. de solution à 20 p. 1.000 de chlore, et la durée de la réaction a été limitée, comme précédemment d'ailleurs, à un quart d'heure.

Le poids de produit sec a été de 7 gr. 34, soit une légère amélioration dans le rendement, qui reste évidemment bien en deçà du rendement théorique.

En utilisant, pour 20 gr. d'antipyrine, 120 cc. d'une solution d'hypochlorite à 34 gr. de chlore par litre (obtenue en octuplant les doses de la liqueur de Labarraque), 4 gr. 48 de dérivé chloré ont été obtenus.

L'auteur a déterminé les pourcentages de chlore et a trouvé les chiffres ci-après :

Dosage du chlore (Méthode de Liebig)

1° Prise d'essai	0.2176
Cl correspondant	0,03266
Cl %	15,09
Cl % calculé pour $C^{11}H^{11}N^2OCl$	15,95
2° Prise d'essai	0,250
Cl correspondant	0,03737
Cl %	14,94
Cl calculé pour $C^{11}H^{11}N^2OCl$	15,95

Pour améliorer les rendements, j'ai pensé augmenter la teneur en carbonate de soude de la solution d'hypochlorite.

J'ai utilisé une solution alcaline d'hypochlorite de soude renfermant 21 gr. 70 de chlore actif par litre et 21 gr. 20 de carbonate de soude et préparée comme

ci-dessus, en quadruplant les doses données au Codex pour la liqueur de Labarraque.

Le chlore a été dosé par la méthode de Bunsen et le carbonate de soude par l'acide sulfurique normal après calcination, le tournesol servant d'indicateur. Il faut opérer à chaud.

Première expérience. — A 120 cc. de ce soluté, j'ai ajouté 10 gr. de carbonate de soude, puis, après dissolution, 10 gr. d'antipyrine.

La liqueur se colore en rouge orangé, devient limpide, puis il se forme un précipité cristallin. Recueillis après 15 minutes, ces cristaux, lavés à l'eau distillée et séchés, pesaient 3 gr. 45.

Deuxième expérience. — A 120 cc. de la liqueur précédente, j'ai ajouté 20 gr. de carbonate de soude cristallisé, puis 10 gr. d'antipyrine, les phénomènes observés ont été semblables et le poids du précipité recueilli a été de 4 gr. 22.

Troisième expérience. — J'ai saturé de carbonate de soude 120 cc. de liqueur de Labarraque, que j'ai additionnés de 10 gr. d'antipyrine. J'ai alors obtenu 6 gr. 17 de précipité cristallin légèrement jaunâtre.

Il y a donc une légère amélioration des rendements, si l'on alcalinise fortement la solution chlorée.

Mais, dans aucun cas, il n'a été possible d'obtenir des rendements quantitatifs, comme Bougault les a observés dans la préparation de l'iodo-antipyrine.

II

Action de l'hypochlorite de magnésie sur l'antipyrine

J'ai préparé une solution d'hypochlorite de magnésie, en utilisant les proportions de réactifs suivantes :

Chlorure de chaux : 100.

Sulfate de magnésie : 200

Eau distillée QSP : 1.000 cm³.

Après mélange et filtration, j'ai obtenu une liqueur limpide, dont j'ai dosé le chlore par le procédé iodométrique. La teneur s'élevait à 11 gr. 69 par litre.

J'ai mis 300 grammes de cette solution, où j'ai dissous 10 gr. d'antipyrine. La liqueur se colore en jaune; il se forme un peu de liquide huileux à la surface du liquide.

En laissant en contact une demi-heure, on obtient des cristaux blancs qui, essorés, lavés à l'eau froide et séchés, pesaient 5 gr. 20.

C'est là un rendement à peu près semblable à celui que donne la solution aqueuse d'hypochlorite de soude concentrée.

J'ai, dans une seconde expérience conduite comme précédemment, noté un rendement de 4 gr. 70. Il n'y a donc pas avantage, dans la préparation du dérivé monochloré de l'antipyrine, à utiliser l'hypochlorite de magnésie.

III

Action de l'hypochlorite de chaux sur l'antipyrine

Le Codex de 1908 dit : « Le chlorure de chaux dissous est sans action sur la solution d'antipyrine. A chaud, une attaque énergique se produit, avec formation d'un précipité rouge brique. C'est la réaction de Gay et Fortuné.

Or, j'ai observé que si l'on fait une solution de chlorure de chaux (100 gr.) dans l'eau distillée (1.000 gr.), on obtient un réactif qui, à froid, précipite abondamment, si on l'additionne d'antipyrine en poudre.

Aussitôt que l'antipyrine est dissoute, la liqueur se colore en rouge brique, et il se dépose un abondant précipité. On peut obtenir le précipité rouge brique du Codex en filtrant et en faisant bouillir le filtrat.

J'ai titré cette solution et obtenu un titre de 21 gr. de chlore actif par litre.

200 cm³ de solution chlorée calcique ont reçu 10 gr. d'antipyrine.

On agite, pour faciliter la dissolution et, celle-ci achevée, il y a formation de cristaux. Ceux-ci recueillis, lavés, séchés, pesaient 9 gr. 70.

Dans une seconde opération, j'ai obtenu un rendement de 8 gr. 40.

Si on dilue la solution de chlorure de chaux, les rendements diminuent très rapidement.

Avec une solution diluée au demi, j'ai obtenu 3 gr. 40. Avec une solution étendue par mélange avec deux tiers d'eau distillée, le poids du précipité est tombé à 0 gr. 40. Il semble donc bien que la solution d'hypochlorite de chaux est le meilleur réactif pour la préparation de la monochlorantipyrine.

Le produit brut n'apparaît pas plus souillé que ceux obtenus par les réactifs précédents. Il est bien cristallisé et à peine jaunâtre.

IV

Action de l'eau de chlore sur l'antipyrine

Manseau (1), en étudiant l'action de l'iode en solution aqueuse iodurée sur l'antipyrine, a reconnu que les premières gouttes d'iode disparaissaient. Il a constaté ce que Béranger (2) avait observé pour l'eau de chlore elle-même. Mais ce dernier auteur avait noté la formation d'un précipité.

Nous avons repris ces expériences et nous avons vu que la réaction du chlore sur l'antipyrine n'était pas intégrale, et, comme celle de l'iode en solution aqueuse, ne permettait pas d'obtenir un rendement même approché du rendement théorique.

En ajoutant à l'eau de chlore un excès d'antipyrine, et en filtrant après la formation du précipité, le filtrat contient toujours un peu de chlore libre.

Il ne fallait donc pas s'attendre à obtenir de bons rendements avec l'eau de chlore.

C'est ainsi qu'avec une eau chlorée, renfermant 0 gr. 40 de chlore pour 100, j'ai obtenu un précipité

(1) *Bulletin de la Soc. Pharm. de Bordeaux*, 1889, page 148.

(2) Béranger, loco citato.

pesant 3 centigrammes, et j'avais mis en œuvre 0 gr. 50 d'antipyrine pour 20 d'eau chlorée.

La dilution ne semble pas faire baisser les rendements, comme dans le cas de l'hypochlorite calcique.

En effet, avec 50 cc. d'eau chlorée additionnés de 50 cc. d'une solution d'antipyrine à 1/50, j'ai pu recueillir aussi 3 centigrammes de précipité.

L'eau de chlore apparaît donc comme un agent peu favorable pour la préparation de la monochlorantipyrine. En effet, 500 cc. d'eau chlorée saturée additionnés de 10 gr. d'antipyrine ont donné un précipité très peu abondant et gommeux.

V

Action du chlore gazeux sur l'antipyrine

Le chlore gazeux agit assez vivement sur une solution aqueuse d'antipyrine ; il se forme bien un précipité, mais il se forme aussi des produits goudronneux.

J'ai fait réagir le chlore gazeux sur 100 cc. d'une solution aqueuse d'antipyrine au dixième, de façon à saturer la liqueur aqueuse. Il s'est formé un précipité rouge assez abondant. Recueilli, séché, il pesait 3 gr. 05.

J'ai essayé de le purifier par traitement à l'eau bouillante. Ce solvant se colore en jaune clair. Il ne se dépose pas de cristaux par refroidissement, mais le liquide évaporé laisse un résidu gommeux qui, après une longue dessiccation dans le vide sulfurique, laisse apparaître quelques cristaux groupés en choux fleurs.

Le résidu, insoluble dans l'eau bouillante, desséché, montre un point de fusion élevé. Il fond vers 234-235°.

J'ai dosé le chlore dans ce produit par la méthode de Liebig et dosage volumétrique par la solution

N/10 d'azotate d'argent et la solution N/10 de sulfocyanure, l'alun de fer servant d'indicateur.

Voici les résultats obtenus :

Matière : 0 gr. 225.

NO^3Ag absorbé : 15 cc. 4.

Cl correspondant : 0,05467.

Cl % : 24,26.

Le chiffre théorique pour $\text{C}^{11}\text{H}^{10}\text{N}^2\text{OCl}^2$ est 27,6 %. J'ai donc obtenu, selon toute vraisemblance, dans cette réaction, un dérivé impur, correspondant à la dichlorantipyrine.

J'avais pensé, en additionnant la solution aqueuse d'antipyrine, de carbonate de chaux, améliorer le rendement, en absorbant l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction. Mais je n'ai pas obtenu de résultats satisfaisants.

En résumé, l'action du chlore gazeux sur l'antipyrine ne permet pas d'obtenir facilement un dérivé monochloré de l'antipyrine. La réaction est plus violente et semble pousser vers l'obtention d'un dichloré.

CHAPITRE IV

Réactions de la monochlorantipyrine

Les produits bruts obtenus précédemment ont été purifiés par cristallisation dans l'eau bouillante.

On obtient de la sorte un produit bien cristallisé et à peu près incolore.

Le point de fusion observé a été de 126° - 127° . Le corps est très peu soluble dans l'eau distillée froide. J'ai déterminé sa solubilité en saturant à chaud de l'eau distillée, en laissant refroidir à la température du laboratoire et en déterminant le poids du résidu sec laissé par un volume connu de cette solution.

J'ai observé une solubilité de 0 gr. 90 % à $+ 18^{\circ}5$, et de 0,88 % à 15° .

Cette solubilité est plus élevée que celle de l'iodoantipyrine, d'environ dix fois.

Voici quelques réactions :

La solution aqueuse précipite par addition de chloral. Il se sépare un liquide huileux.

Elle précipite de même par addition de résorcine, mais le liquide huileux qui se dépose cristallise après quelques jours.

On sait que l'antipyrine elle-même donne des réactions analogues.

La solution aqueuse précipite également par addition d'acide trichloro-acétique, comme pour les solutions aqueuses d'antipyrine (1) et de pyramidon (2).

Par addition d'acide picrique, on obtient un précipité cristallin jaune.

Si on ajoute du perchlorure de fer, on observe une coloration rouge porto, alors que, contrairement au fait avancé par A. Leulier, l'acide nitreux ne provoque aucune réaction.

Cet auteur a opéré, sans doute, sur un produit incomplètement purifié.

Le tanin donne un précipité blanc.

En résumé, la monochlorantipyrine donne quelques-unes des réactions de l'antipyrine, mais s'en distingue nettement par l'absence de coloration verte sous l'influence de l'acide nitreux.

Il ne peut se former, en effet, de nitroso-antipyrine, le chlore ayant pris la place de l'hydrogène du carbone voisin du groupe CO. On peut donc admettre, en tenant compte des observations faites à propos de

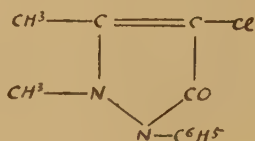
(1) Bebucquet : *Journal Ph. Ch.*, 1924.

(2) A. Leulier : *Expérience inédite.*



Cristaux de Picrate chlorantipyrine

l'iodo-antipyrine, que le dérivé monochloré de la phényldiméthylisopyrazolone répond à la formule :



Quant à la réaction rouge donnée par le perchlore de fer, elle paraît difficile à justifier, et cependant nous l'avons obtenu avec un produit très purifié, qui ne donnait pas la réaction de la nitroso-antipyrine.

CONCLUSIONS

I. — L'hypochlorite de soude en solution aqueuse réagissant sur l'antipyrine, donne un dérivé monochloré. Les rendements sont améliorés, lorsqu'on augmente la concentration en carbonate de soude.

II. — Les solutions aqueuses d'hypochlorites de magnésie et de chaux conduisent au même résultat.

III. — L'eau chlorée a donné des rendements peu intéressants.

IV. — Le chlore agit plus profondément que les hypochlorites, en donnant naissance à un dérivé dihalogéné.

V. — Le dérivé monochloré de l'antipyrine donne, en solution aqueuse, une coloration rouge par le perchlorure de fer, mais ne se colore pas par l'action de l'acide nitreux.

Il en est de même pour le dérivé bromé.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
BARRAL

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 27 mai 1925

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- BERTHELOT et JUNGFLEISCH. — Chimie organique.
- GRIMBERT. — La thérapeutique jugée par les chiffres. *Journal de Pharmacie chimique*, 1919.
- E. GOYON. — *Thèse pour le doctorat en pharmacie*, Lyon, 1902.
- A. LEULIER. — *Thèse*, Lyon, 1923.
- Expérience inédite, Lyon, 1924.
- *Journal de Pharmacie chimique*, 16 mai 1924.
- DITTMARR. — *Bers. d. d. Chem. Gesell.*, 1885.
- BOUGAULT. — *Journal Pharmacie chimique*, 1898, 1900, 1917, 1919.
- FRANÇOIS. — *Journal Pharmacie chimique*, 1917.
- Otto SCHWEISSINGER. — *Journal de Pharmacie chimique*, 1885.
- GAY et FORTUNÉ. — *Journal de Pharmacie chimique*, 1886.
- BÉRENGER. — *Journal de Pharmacie chimique*, 1903.
- MICHAELIS. — *Pharm. Zeitung*, 1902.
- MANSEAU. — *Bulletin de la Soc. de Pharm. Bordeaux*, 1889.
- DEBUCQUET. — *Journal de Pharmacie chimique*, 1924.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Chapitre Premier.— Dérivés bromés de l'antipy- rine	17
Chapitre II.— Dérivés iodés de l'antipyrine	25
Chapitre III.— Dérivés chlorés de l'antipyrine....	31
Chapitre IV.— Réactions de la monochloranti- pyrine	47
Conclusions.....	51
Bibliographie	53
